**Лекция 5: Лекарственные средства, влияющие на ЦНС. Фармакология противоэпилептических, противопаркинсонических средств и анальгетиков**.

***Доцент кафедры Фармакологии Бабаева Светлана* Svetlana.babayeva@amu.edu.az**

**ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.**

Эпилепсия - тяжелое заболевание (наиболее тяжелая форма – слабоумие).

Характерны периодические судорожные припадки. В популяции встречается с частотой 1:100.

"Эпилепсия" - термин собирательный, применяемый для обозначения группы хронической судорожной патологии, общим для которой являются внезапные приступы (припадки) с потерей или расстройством сознания, обычно, но не всегда, сопровождающейся характерными движениями (судороги) и иногда спонтанной гиперреактивностью. Припадки почти всегда коррелируют с изменениями на ЭЭГ.

Существует несколько судорожных и бессудорожных форм приступов эпилепсии, каждая из которых характеризуется своеобразной клинической картиной и определенными изменениями ЭЭГ (последнее имеет большое диагностическое значение).

Выделяют:

1. большие судорожные припадки (большая эпилепсия, grand mal, приступ длится 10-15 минут);
2. психомоторные припадки;
3. малые приступы эпилепсии (petit mal);
4. миоклонус-эпилепсию.

От французского - grand - большой, mal - болезнь - генерализованные тоникоклонические судороги с потерей сознания, которые через несколько минут сменяются общим угнетением ЦНС. Длительные приступы или приступы, следующие один за другим с малыми интервалами, обозначают термином "эпилептический статус".

Психомоторные припадки (или эквиваленты) проявляются приступами расстройств поведения, неосознанными и немотивированными поступками, о которых больной не помнит. Приступы часто сопровождаются сумеречным сознанием и автоматизмами. Судорог нет.

Petit - от французского - малый, небольшой. Характеризуется очень кратковременной утратой сознания. Могут быть подергивания мышц лица и других групп мышц.

Миоклонус-эпилепсия проявляется кратковременными судорожными подергиваниями мышц без утраты сознания.

Противоэпилептические средства применяют для предупреждения или уменьшения по интенсивности и частоте судорог или их эквивалентов, наблюдаемых при периодически возникающих приступах различных форм эпилепсии.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ препаратов не совсем ясен, так как не известна этиология эпилепсии. Эти средства снижают возбудимость нейронов эпилептогенного очага. Первичные реакции противоэпилептических средств возникают на уровне нейрональных мембран. Под их влиянием происходит стабилизация мембран нейронов, что ведет к увеличению рефракторного периода, снижению лабильности, угнетению межнейрональной передачи возбуждения.

Не исключено, что действия ряда противоэпилептических средств связано с повышением содержания в мозге гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Лечение больных с каждой из указанных форм эпилепсии проводят определенными противоэпилептическими средствами, длительно, обычно годами. Отмену препаратов проводят постепенно, осторожно.

**Классификация противоэпилептических средств по механизму действия:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Блокаторы Na+-каналов  | Блокаторы Ca2-каналов (T-типа)  | Активаторы ГАМК-эргической системы  | Вещества, снижающие активность глутаматергической системы  |
| Фенитоин Ca- карбамазепин вальпроат Na ламотриджин  |  Этосуксими д Триметадион вальпроат Na   | Бензодиазепины  | барбитураты  | вальпроат Na   | Ламотриджин Фелбамат топирамат   |
| Диазепам лоразепам клоназепам  |  Фенбарбитал  |

|  |  |
| --- | --- |
| Классификация по химической структуре: 1.Барбитуровые производные: Фенобарбитал, бензонал, бензамил Примидон, Мефобарбитал, Барбексалон 2.Производные гидантоина: Фенитоин, Фосфенитоин 3.Производные оксазолидиндиона: Триметадион (триметин), Параметадион 4.Сукцинамиды: Этосуксимид, Фенсуксимид, Метисуксимид  | 5.Имминостильбены: Карбамазепин, Окскарбазепин 6.Бензадиазепины: Клоназепам, Диазепам, Лоразепам, Клобазам 7.Производные вальпроевой кислоты: Вальпроевая кислота 8.Препараты, влияющие на ГАМК систему: Габапентин, Вигабатрин, Тиагабин, Топирамат, Ламотриджин, Фелбамат 9.Различные: Пирацетам, Левеотирацетам- ноотропы Ацетазоламид (Диакарб) В6  |

**Классификация по показаниям к применению:**

**Используемые при парциальных судорогах** (фокальных) – расстройства поведения, немотивированные поступки карбамазепин

 Фенитоин, вальпроат Na, фенобарбитал, гексамидин, клоназепам, габапентин, ламотриджин, хлоракон

**Используемые при генерализованных судорогах:**

1. **большие** судорожные припадки, **grand mal** – потеря сознания, тоникоклонические судороги **карбамазепин**, фенобарбитал, фенитоин, вальпроат Na, ламотриджин, гексамидин
2. используемые при **малых приступах** **– абсансы**- кратковременная потеря сознания, подергивания групп мышц **(petit mal):** **этосуксимид**, клоназепам, **вальпроат Na**, ламотриджин, **триметадион**
3. При **эпилептическом статусе** – затянувшийся большой приступ или часто повторяющийся (20% смертность при этом состоянии): **средства для наркоза** (тиопентал Na) **диазепам,** лоразепам, клоназепам, водорастворимые формы фенитоина и фенобарбитала (внутривенно)
4. **При миоклонус-эпилепсии**: Вальпроат Na, клоназепам, диазепам, нитразепам

**Механизм действия:**

1.подавление возбудимости нейронов в эпилептическом очаге

2.снижение распространения возбуждения из очага по ЦНС

**ФЕНБАРБИТАЛ:** - используют в **субгипнотической** дозе

 Механизм действия: активация барбитуратного рецептора (ГАМК система)**,** антагонизм в отношении возбуждающих аминокислот.

Характерна материальная кумуляция , развитие толерантности (ф/кинетическая), индукция микросомальных ферментов, нарушение всасывания фолиевой кислоты, тератогенность, апатия, вялость, слабость, синдром отмены, мегалобластическая анемия, остеомаляция, геморрагии

**ФЕНИТОИН**:

Механизм действия: блокада **Na** каналов, неспецифически **Са** каналов, ГАМК-миметическое действие**.** И**ндукцирует микросомальные** ферменты, **кумулирует**

Побочное действие: тератогенное -противопоказан при беременности«гидантоиновый синдром» плода, гиперпластическийгингивит, гирсутизм, нистагм, диплопия. --мегалобластическая анемия, остеомаляция, геморрагии

(за счет индукции МФ) - **,**

**КАРБАМАЗЕПИН:** Механизм действия- блокада Na каналов

Индуцирует микросомальные ферменты. Характерно психотропное действие (повышение настроения- по структуре схож с имипрамином)

- применяют при лечении эпилепсии, несахарном диабете (понижает диурез и чувство жажды), **при невральгии тройничного нерва**

**NA ВАЛЬПРОАТ**: применяется при всех видах эпилепсии**, кроме статуса**

М.Д.: -повышение активности **глутаматдекарбоксилазы**

-снижение активности **ГАМК трансаминазы**

-блокирует **Na** и **Са** **каналы Т**-типа незначительно

-П.Д.: кетоацидоз, гипераммониемия, гепатит, аллопеция, **тератогенность** **бензодиазепины**: агонисты бензодиазепиновых рецепторов **клоназепам, диазепам**

**ЛАМОТРИДЖИН: -** действуя пресинаптически угнетает выделение возбуждающих аминокислот - блокирует Na каналы

**ТОПИРАМАТ:** - повышение аффинитета ГАМК к ГАМКа рецепторам - блокада Na каналов- угнетение глутаматных рецепторов каинатного типа **Тиагабин**: сижение обратного интранейронального захвата ГАМК нейронами

**Габапентин**- аналог ГАМК, прекурзор- ГАМК, повышает использование глутаматов, Характерно анальгетическое и анксиолитическое действие

**Вигабатрин**: снижение активности ГАМК-трансаминазы

**Этoсуксимид и триметадион применяются только при** – малых приступах эпилепсии- блокируют Са каналы Т-типа в таламусе.

**Т**риметадион тератогенен- вызывает развитие триметинового синдрома

(умственная отсталость, пороки сердца

**ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.**

Болезнь Паркинсона: -этиология неизвестна прогрессирующее нейродегенеративное заболевание -обусловлено поражением экстрапирамидной системы

-симптомы: гипокинезия, ригидность, тремор, брадифрения

Причина паркинсонизма известна (отравления, черепно-мозговая травма, алкоголизм), возможно развитие **лекарственного паркинсонизма *Дофаминергические пути:***

1. Нигростриатарный – 80% дофамина
2. Мезолимбический – 18% дофамина
3. Кортекс- 1%
4. Тубероинфундибулярный путь

**Классификация:**

1. **Средства, активирующие дофаминергическую систему**

а) Предшественник дофамина: Леводопа

в) Дофаминомиметики D2-r: Эрголовые алкалоиды (Бромокриптин, Лизурид, Перголид) и синтетик Ропинирол с) Ингибитор МАО-В: Селегилин

д) Комбинированные препараты: Мадопар (Леводопа и бенсеразид)

Синемет (Леводопа и карбидопа),

Таблетки Сталево (леводопа, карбидопа, энтакапон)

1. **Средства, блокирующие глутаматергическую систему:** Амантадин

(мидантан), глудантан

1. **Средства, блокирующие холинергические влияния: Тригексифенидил,**

Бипериден, Трипериден, Бензтропин, Борнаприн

1. **Различные препараты с антихолинергичесkой активностью:**

Диэтазин, Этопропазин, Дифенгидрамин, Орфенадрин, ХлорфеноксаминПротивопаркинсонические средства помогают не остановить болезнь, но снизить её проявления (ремиссия 5-8 лет).

**Дофамин (не проходит ГЭБ, поэтому используют леводопу)**

-действует на дофаминовые рецепторы и опосредованно на α-АР и β-АР -участвует в регуляции эмоций, поведенческих реакций, моторных функций. Характерен «on/off-синдром» – действие проявляется только при изменении концентрации дофамина в синаптической щели, т.е. только в начале применения

-участвует в регуляции эндокринной и вегетативной функции (понижает секрецию пролактина, СТГ)

-стимулирует работу сердца (повышение ЧСС, может вызывать аритмии) -в маленьких дозах расширяет почечные и мезентериальные сосуды (в больших дозах – суживает)

-вызывает тошноту, рвоту, головную боль

1. ***Леводопа*** - предшественник дофамина -назначается внутрь ***-*** л**евовращающий** изомер-макимально эффективное средство-эффект

непродолжителен -эффект не у всех больных

-много побочных эффектов, обусловленных превращением его в дофамин во всем организме

(Следует помнить, что мозг достигает только 1% принятой леводопы).

Побочные эффекты леводопа:

|  |  |
| --- | --- |
| Центральные:  | Периферические:  |
| двигательные расстройства, депрессия, психоз,  | ортостатическая гипотензия, тахикардия, мидриаз  |
| галюцинации, тошнота, рвота  | гемолитическая анемия, тошнота, рвота тошнота, рвота, повышение кислотности, повышение диуреза  |

1. **Дофаминомиметики:**

**Бромокриптин, лизурид, перголид, карбеголин -** эрголовые препараты, полусинтетические производные спорыньи

Действуя пресинаптически уменьшают выделение ацетилхолина и глутаминовой кислоты

 **Ропинирол** - неэрголиновый препарат

**Бромокриптин**- **агонист Д2,** частичный Д1 рецепторов, уменьшает продукцию пролактина, гормона роста, нормализует менструацию **РОПИРИНОЛ** – синтетик, действует на Д2 и Д3 рецепторы – активнее

**Лизурид** – агонист Д2, частичный Д1, агонист серотониновых 5НТ1, 5НТ2

DA -

Их применяют при гиперпролактинемии и акромегалии

**Перголид**- в равной степени Д1и Д2 в 10-100 раз активнее бромокриптина бромокриптина, угнетает пролактин

**3. Ингибиторы МАО-В**

*СЕЛЕГИЛИН-* селективный и необратимый ингибитор МАО-В (в ЦНС),

- производное L-амфетамина,

-нормализует липидный обмен

-обладает антирадикальным действием- активирует

супероксиддисмутазы и каталазы, тормозит выброс глутаматов

-улучшает память, слабое антидепрессивное действие

-не назначают с антидепрессантами- ингибиторами МАО- дофаминовый криз- галлюцинации

**4. Блокаторы NMDA-глутаматных рецепторов:**

АМАНТАДИН- стимулирует пресинаптический релиз дофамина за счет блокады NMDA-глутаматных рецепторов, блокада аденозиновых рецепторов, активация аденилатциклазы

Характерно противовирусное действие **5. Центральные холиноблокаторы:**

Тригексафенидил (циклодол)- центральный М, Н-холиноблокатор, уменьшает тремор, поэтому используют с нейролептиками. С осторожностью назначают при глаукоме, нарушении мочеотделения, болезнях сердца, почек, пожилым людям (ухудшение памяти) Центральные холиноблокаторы: **бипериден, трипериден, бензтропин, борнаприн**

Антигистамины: дифенгидрамин, орфенадрин, хлорфеноксамин (обладают м-холиноблокирующим действием

**БОЛЕУТОЛЯЮЩИЕ СРЕДСТВА.**

10-20% взрослых страдают хроническими болями.

***Эндогенные обезболивающие вещества (опиоидные пептиды):*** мет5-энкефалин, лей5-энкефалин, динорфины A и B, α- и β- неоэндорфины, β-эндорфин

|  |  |
| --- | --- |
| **Опиоидные (наркотические) анальгетики:** **1**. АГОНИСТЫ: а) естественные алкалоиды мака снотворного: - фенантреновые производные (болеутоляющая активность – истнинные анальгетики): морфин, кодеин, тебаин  - безоизохинолиновые производные (миотропные спазмолитики) : папаверин, носкапин, нарсеин б) полусинтетические препараты:Гидроморфон, Оксиморфон, Героин (Диацетилморфин) с) Синтетические препараты: Промедол, Фентанил, Суфентанил, Алфентанил, Пиритрамид, Тилидин, Лоперамид (имодиум), Леворфанол, Петидин, Метадон, Пропоксифен | 1. **Агонисты-антагонисты:** Пентазоцин, *Налорфин, Налбуфин, Бупренорфин,*

*Буторфанол, Трамадол* 1. *Антагонисты:* **Налоксон, Налтрексон**

  |

***Опиоидные рецепторы:*** **μ (мю) σ (дельта) κ (каппа)** **μ-рецепторы**: анальгезия, угнетение дыхания, эйфория, физическая зависимость, уменьшение перистальтики ЖКТ

**-κ-рецепторы**: спинальная и периферическая анальгезия, дисфория

 **Активация опиоидных рецепторов- система Gi-белков**

**→ гиперполяризация клеток (снижение входящего тока Ca, повышение выходящего тока K).**

***Морфин*** впервые выделен в 1806 г. Сертюнером, структура установлена в 1902г-Плохо проходит ГЭБ Механизм действия: - активация опиоидных рецепторов - активация антиноцицептивной системы,

***Основные эффекты морфина: центральные*** 1. **анальгезия** -нарушение проведения возбуждения в восходящих ноцицептивных трактах путём воздействия на пресинаптические опиоидные рецепторы (снижение выделения медиатора - вещества P) и постсинаптические опиоидные рецепторы (снижение возбудимости, нарушение передачи).

* активизирует эндогенную антиноцицептивную систему (угнетает восходящие пути), медиаторами в этой системе являются

НА, энкефалин, серотонин- может изменять эмоциональную окраску боли (эйфория)

* блокада фермента энкефалиназа
1. **седативный и снотворный** эффекты- угнетение ретикулярной формации
2. угнетение **дыхательного центра** (влияет на μ-рецепторы - пропорционально дозе снижает чувствительность дыхательного центра к CO2, вызывает урежениедыхательных движений, затем периодичное дыхание, затем парлич ДЦ), **сосудодвигательный центр** устойчив к морфину,
3. угнетает **кашлевой центр** (чаще применяют кодеин, меньше угнетает

ДЦ),

1. угнетение **центра терморегуляции** (вызывает снижение температуры тела

– гипотермию

6. вызывает **снижение секреции гонадотропных гормонов** , повышение продукции **пролактина и АДГ** - снижение диуреза

7 **эйфория,** некритическое отношение к окружающему миру, что вызывает стремление к повторным приемам морфина

 8стимулирует глазодвигательные центры – вызывает **миоз** (признак, сохраняющийся при использовании больших доз) 9.**стимуляция центров vagus,** вызывает **брадикардия**

10 у 20-40% вызывает рвоту, основа – влияние на рвотный центр 11. - **снижается моторика желудка и пропульсивная активность кишечника -запор**

1. снижается секреция желез желудка, поджелудочной железы, кишечника
2. повышается тонус сфинктеров ЖКТ

14.повышается тонус гладких мышц ЖКТ, усиливается сегментация

15. повышается тонус сфинктера Одди (желчного протока)

-16.**повышается тонус гладких мышц бронхов**

(стимуляция vagus+повышение ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ГИСТАМИНА из

тучных клеток), развивается бронхоспазм, снижение АД, покраснение- флашинг синдром

17. повышение тонуса мочеточников и сфинктера мочевого пузыря, вызывает

затруднение мочеиспускания

***Показания к применению:*** сильная боль (при инфаркте миокарда, травме, после операции, при онкологии, ожогах), премедикация, при отеке легких

***Побочные эффекты:*** -развитие **привыкания** (через несколько недель) -лекарственная **зависимость** (психическая и физическая)в стационаре как правило не развивается, чаще при злоупотреблении для получения эйфории Терапевтическая доза – 10 мг. Смертельная доза (внутрь) – 200 мг. Морфинисты ежесуточно могут потреблять 500 мг (внутривенно), в исключительных случаях 20000 мг.**Кодеин-** триметилморфин, слабая анальгетичская активность, выраженное противокашлевое средство **Героин-** проходит ГЭБ, липофильный, продукты гидролиза:

диацетилморфин

***Промедол*** - Производное фенилп**иперидинасинтетический** опиоидный анальгетик, **слабее морфина** влияет на μ-рецепторы эффективный аналог морфина

**в отличие от морфина,** обладает спазмолитическим действием сократимость матки повышает, шейку расширяет

***Фентанил***

μ-опиоидный агонист, **сильнее морфина в 100 раз, действие короткое** терапевтическая доза 0,025-0,1 мг

используется для обезболивания в анестезиологии, внутривенно действовать начинает сразу

превышение дозы: потеря сознания, **РИГИДНОСТЬ МУСКУЛАТУРЫ** гипотензия, вызывает амнезию время действия 20-30 минут (короткое действие) используется для **НЕЙРОЛЕПТАНАЛЬГЕЗИИ**:

(фентанил + дроперидол (антипсихотическое**)-(таламонал**)

*Алфентанил* действует несколько минут, активнее фентанила

*Суфентанил* в 10 раз эффективнее фентанила, действует меньшее время *Ремифентанил* разрушается эстеразами крови кратковременное действие Последовательность анальгетического действия:

**Фентанил t1/2=3,6ч** Суфентанил t1/2=2,7ч Алфентанил t1/2=1,3ч

**Ремифентанил**

t1/2=5-20 минут

**Трамадол** - Анальгетик смешанного действия

* активирует опиоидные рецепторы
* уменьшает нейрональный захват серотонина и норэпинефрина (моноамины)

-Эффективность как у опиоидных анальгетиков

мало влияет на дыхание и кишечник, наркогенный эффект слабее, чем у опиоидных анальгетиков

***Метадон*** (фенадон)-эффективен при приеме внутрь, применяется для систематического лечения опиоидной зависимости, снижение абстинентного синдрома

***Отравление опиоидными анальгетиками:***

* коматозное состояние

-угнетение дыхательного центра-остановка дыхания

***Лечение:***-промывание желудка (в т.ч. при парентеральном введении)- **раствор КMnO4**-назначение слабительных

-согревание-симптоматическая терапия

-блокаторы опиоидных рецепторов

**-налоксон** (20-30 мин, парентеральное введение) **-налмефен** (6-12ч)

-**налтрексон (**1-2 сут)

|  |  |
| --- | --- |
| ***Analgetik aktivliyə malik olan maddələr:*** 1.**Parasetamol- SOQ-III fermentin inhibitoru** **2.Aspirin, analgin, ibuprofen, ketorolak- SOQ-1,2 inhibitorları** 3.Klonidin- α2-adrenomimetik- analgetik təsir 4.Azot-2-oksid 5. Amitriptilin, imipraminantidepressantlar  | 6. **Karbamazepin, Fenitoin**- Na-kanalların blokatorları- antiepileptik maddələr 7.Ketamin, Midantan-MNDA reseptorların blokatorları 1. Baklofen- QAYTB-mimetik
2. **Qabapentin- antiepileptik**
3. Difenhidramin (dimedrol)- antihistamin
 |